

新型コロナワクチン デルタ前とデルタ後



於 2021年9月18日 日本プライマリ・ケア連合学会
守屋章成

自己紹介

- 1998年 医師免許取得
家庭医として各地の診療所で勤務
ワクチンに強い関心を持つ
- 2017年 中部空港検疫所
- 2020年 新型コロナ水際対応
- 2021年 長崎大学熱帯医学衛生学ディプロマコース修了

※本講演の内容は**すべて個人の見解**であり、所属組織を代表するものではありません

※本日の講演にあたり開示すべきCOIはありません



2021年6月25日日本プライマリ・ケア連合学会
企画でのオンライン講演

本日33回目のコロナワクチン講演

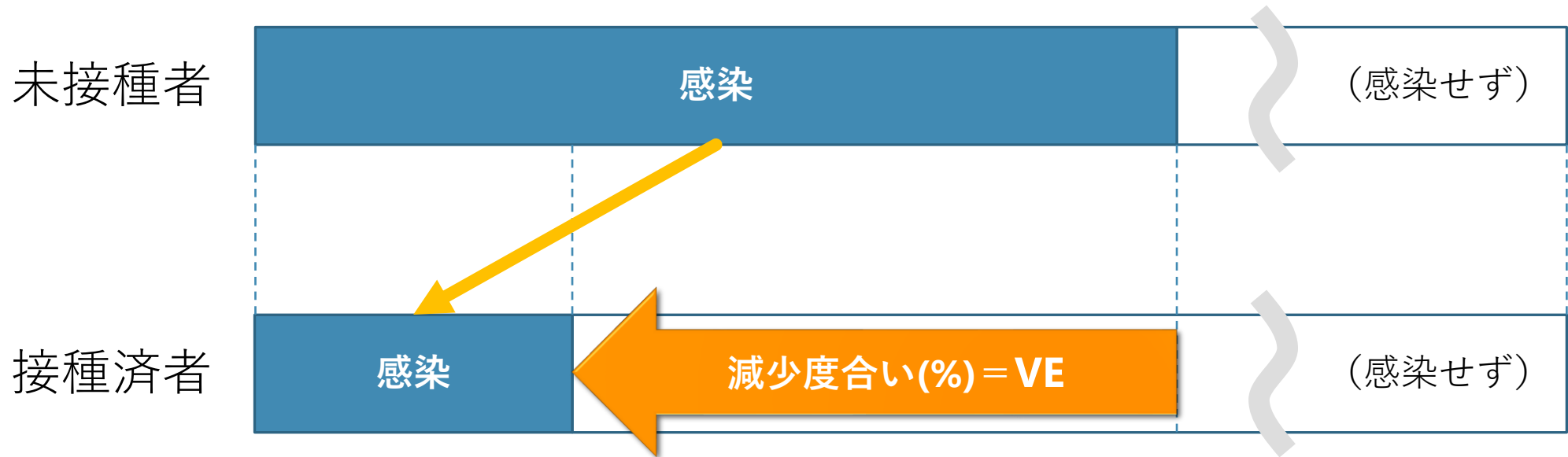


クイズ1－ワクチンの効果 **VE**

「ある病原体のワクチンの感染予防効果は90%」
...どういう意味？

1. ワクチン接種済み者の90%で感染が阻止される
2. ワクチン接種前の中和抗体価が接種後に90%増加する
3. ワクチン未接種者の感染数に比べてワクチン接種済み者の感染数が90%少ない

基礎知識： ワクチンの効果（**VE**）とは



VE=

- **Vaccine Efficacy** (治験, RCT)
- **Vaccine Effectiveness** (その他の研究)

(要注意)
オッズ比, ハザード比,
それらを加工作した数値
をVEと呼ぶ研究も

基礎知識： 重症「化」の予防とは



接種済者の重症化が
未接種者の重症化よりも少なければ、
重症「化」も予防したと言える



クイズ1 ワクチンの効果 VE

「ある病原体のワクチンの感染予防効果は90%」
...どういう意味？

1. ワクチン接種済み者の90%で感染が阻止される
2. ワクチン接種前の中和抗体価が接種後に90%増加する

Ans. 3. ワクチン未接種者の感染数に比べてワクチン接種済み者の感染数が90%少ない



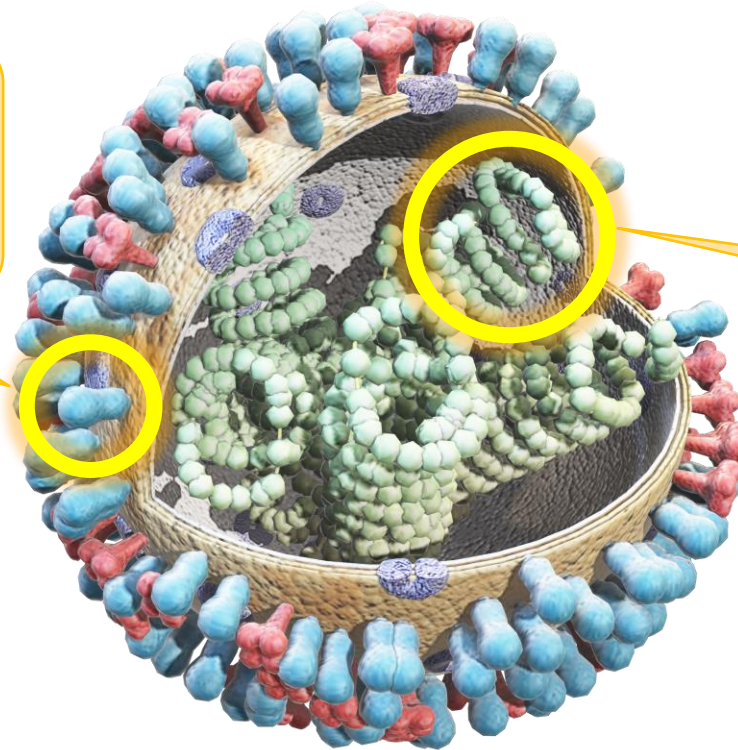
クイズ2ー新型コロナワクチンの製法

2021年9月19日現在，世界のどの国でも承認・使用されていないコロナワクチン製法は？

1. 生ワクチン（弱毒生ワクチン）
2. DNAワクチン
3. 組み換え蛋白ワクチン（サブユニットワクチン）

新型コロナウイルスのターゲットは ウイルスの**スパイク(S)蛋白**

ターゲットは**スパイク(S)蛋白**
ヒト細胞に侵入する際の**鍵**
これを封じれば感染を阻止できる



ウイルスの遺伝子には
S蛋白の設計図部分が必ずある

2021年9月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチンの製法

すべて非生ワクチン

| 製法 | “原材料” | S蛋白の産生 | バイアルの中身 | 開発企業 |
|----------|---------------------------------|---|------------------|--|
| mRNA | S蛋白の mRNA | ヒトの 筋細胞 | mRNA | <ul style="list-style-type: none"> ファイザー 米 モデルナ 米 |
| DNA | S蛋白の DNA (プラスミド) | ヒトの 皮膚細胞 (Zydus Cadila) | プラスミドDNA | <ul style="list-style-type: none"> ザイダス-カディラ 印 |
| ウイルスベクター | S蛋白の遺伝子を組み込んだ ヒト感染無害ウイルス | ヒトの 筋細胞 | ベクターウイルス | <ul style="list-style-type: none"> アストラゼネカ 英 ガマレヤ 露 カンシノ 中 ジョンソン² 米 |
| 不活化 | コロナウイルス | (既にある) | コロナウイルス断片 | <ul style="list-style-type: none"> シノファーム 中 シノファーム武漢 中 シノバック 中 |
| 組み換え蛋白 | S蛋白の遺伝子を組み込んだ 生物感染無害ウイルス | 昆虫細胞 (Novavax) ハムスター卵巣細胞 (Medigen) | 人工合成したS蛋白 | <ul style="list-style-type: none"> ノババックス 米 メディジェン 台 |

未承認

2021年9月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチン一覧

| 製法 | 開発企業（国） | 開発名称 | 投与法 | 承認済みの国 | |
|----------|------------------------|-------------|-------|----------------------|---------------------------------|
| mRNA | ファイザー（米） | BNT162b2 | 2回/3週 | 日, 欧米, イスラエル...>50 | 世界総計で 21年9月18日現在 58億回以上接種 |
| | モデルナ（米） | mRNA-1273 | 2回/4週 | 日, 欧米...>20 | |
| DNA | ザイダス-カディラ（印） | ZyCoV-D | 3回皮膚 | インド | |
| ウイルスベクター | アストラゼネカ（英） | ChAdOx1 | 2回/3週 | 日, 英, 欧州...>80 | |
| | ジョンソン ² （米） | Ad26.COV2.S | 単回 | 米, 英, 欧州...>20 | |
| | ガマレヤ（露） | Sputnik V | 2回/3週 | 露, アフリカ諸国, ...>60 | |
| | カンシノ（中） | Ad5-nCoV | 単回 | 中, ハンガリー... 6 | |
| 不活化 | シノファーム（中） | BBIBP-CorV | 2回/3週 | 中, ハンガリー, UAE ...>30 | |
| | シノファーム武漢（中） | WIV04/HB02 | 2回/3週 | 中, UAE. 2 | |
| | シノバック（中） | CoronaVac | 2回/2週 | 中, タイ, ブラジル, ...>20 | |
| | バハラット（印） | BBV152A,B,C | 2回/4週 | 印, ネパール, ... 12 | |
| 組換蛋白 | メディジェン（台湾） | MVC COVID | 2回/?週 | 台湾 | |

日本でのコロナワクチン開発状況

2021年8月18日現在

| コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）＜主なもの＞ | | | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|--|--|
| | 基本情報 | 取り組み状況 | 目標 <small>（時期は開発者から聞き取り）</small> | 生産体制の見通し | 研究費 |
| ①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン | ウイルスのタンパク質（抗原）を遺伝子組換え技術で作成し人に投与 | 第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2020年12月） アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年8月） | 第Ⅲ相試験を2021年以内に開始の意向。 | 2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助 | ・AMED（R1年度） 100百万円 感染研 ・AMED（R2年度一次公募） 1,309百万円 塩野義 ・AMED（R2年度二次公募） |
| ②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン | ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質（抗原）が合成される | 第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年3月） | 第Ⅲ相試験を2021年以内に開始の意向。 | 生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助 | ・AMED（R1年度） 150百万円 東大医科研 ・AMED（R2年度二次公募） |
| ③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン | ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質（抗原）が合成される | ・第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2020年6月、9月） ・第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始（2020年12月） ・高用量製剤での臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験相当）を開始（2021年8月） | | タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助 | ・厚労科研（R1年度） 10百万円 大阪大 ・AMED（R2年度一次公募） 2,000百万円 アンジェス ・AMED（R2年度二次公募） |
| ④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン | 不活化したウイルスを人に投与（従来型のワクチン） | 第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年3月） | 第Ⅲ相試験を2021年以内に開始の意向。 | 生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助 | ・AMED（R2年度一次公募） 1,061百万円 KMバイオロジクス ・AMED（R2年度二次公募） |
| ⑤VLP セラビューティクス ※mRNAワクチン | ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質（抗原）が合成される | 第Ⅰ相試験を開始予定（2021年10月） | 第Ⅱ/Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。 | 生産体制等緊急整備事業で143.4億円を補助 | ・AMED（R2年度二次公募） |

※生産体制等緊急整備事業で採択された企業を掲載

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html



クイズ2ー新型コロナワクチンの製法

2021年9月19日現在，世界のどの国でも承認・使用されていないコロナワクチン製法は？

Ans. 1.生ワクチン（弱毒生ワクチン）

2.DNAワクチン

3.組み換え蛋白ワクチン（サブユニットワクチン）



クイズ3ー日本が使用中のワクチン

2021年9月現在，日本で承認され既に使用中のワクチンをすべて選んでください

- 1.ファイザー製mRNAワクチン（BNT162b2）
- 2.モデルナ製mRNAワクチン（mRNA-1273）
- 3.アストラゼネカ製ウイルスベクターワクチン（ChAdOx1）

2021年**8月** アストラゼネカ製ウイルスベクターワクチンの日本での使用開始

アストラゼネカ製は5月に承認済み，これまで未使用

- 承認当時は接種後血栓症（※後述）の情報見極めで様子見

ワクチン需要増大と第5波対応で**8月下旬～使用開始**

- 令和3年8月2日付 厚生労働大臣 通知（厚生労働省発健0802第1号）
- 令和3年8月3日付 同省予防接種室 事務連絡（「アストラゼネカ社ワクチンの接種体制及び流通体制の構築について」）
- 2021年8月下旬から接種開始

日本でのアストラゼネカ接種

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- 保存**2～8℃**；**凍結厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

対象者，用法用量

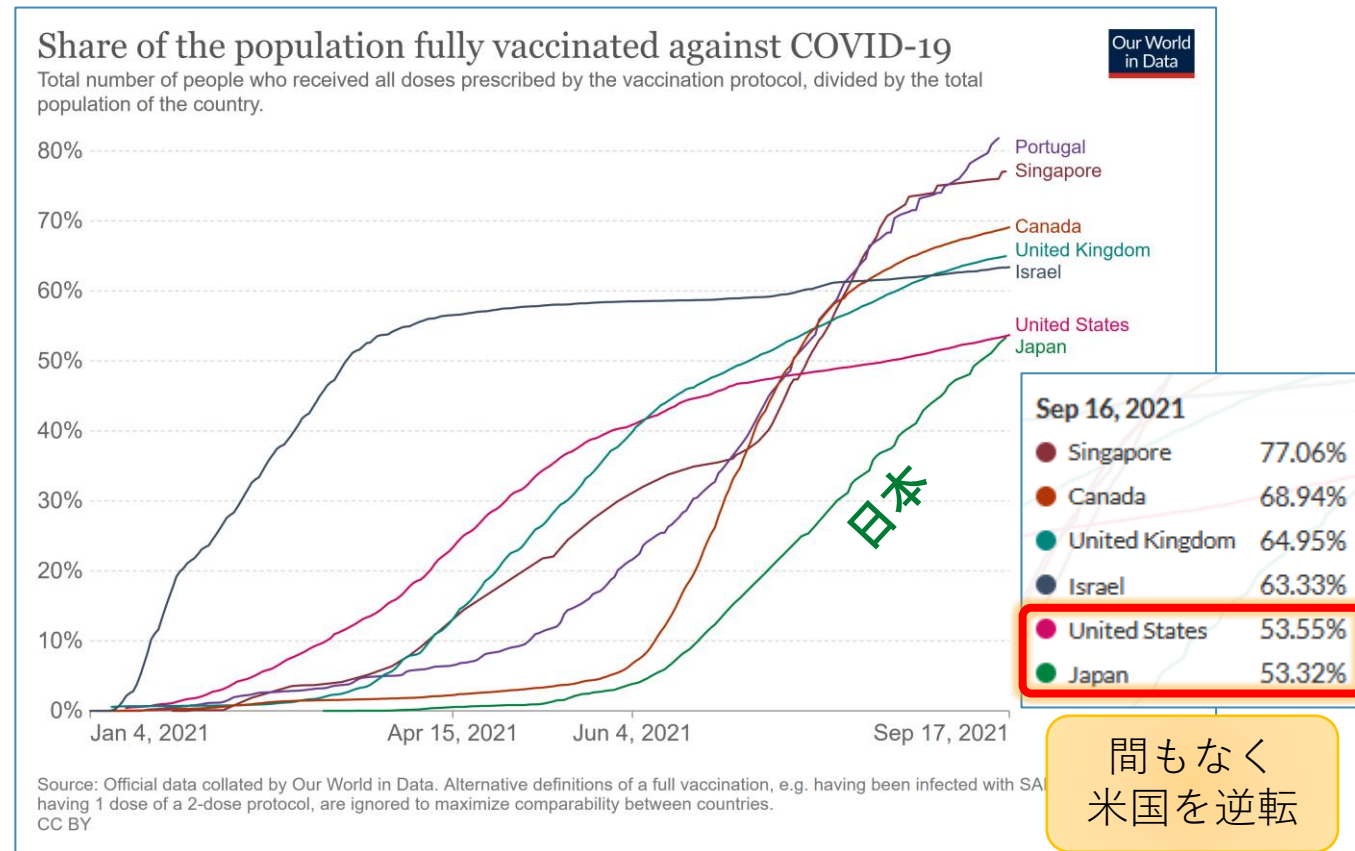
- 添付文書：18歳以上
- 事務連絡：**40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等
- 1回0.5mL 筋肉注射 **4～12週間隔で計2回**；最大効果を得るためには**8週以上の間隔**が望ましい（添付文書）

2021年9月17日時点人口比接種割合

1回以上 **65.3%** 2回完遂 **53.1%**



首相官邸サイトより (9月17日)



Our World in Data より (9月17日)



クイズ3ー日本が使用中のワクチン

2021年9月現在，日本で承認され既に使用中のワクチンをすべて選んでください

Ans. 1.ファイザー製mRNAワクチン（BNT162b2）

Ans. 2.モデルナ製mRNAワクチン（mRNA-1273）

Ans. 3.アストラゼネカ製ウイルスベクターワクチン（ChAdOx1）



クイズ4－mRNAワクチンの効果

mRNAワクチンでデルタ株登場前に確立されていた効果はどれでしょうか？

1. 家族内に接種済み者が1人いるだけで、残る未接種の家族の感染が減少する
2. 濃厚接触者に接触（曝露）から5日以内に接種すると発症を阻止できる
3. 50歳未満の若年者でのみ重症化（入院，死亡）が減少する

VEまとめーデルタ前 mRNA 2製剤 + アストラゼネカ

| | 未接種に比べて... | mRNA 2製剤 | アストラゼネカ |
|--------|-------------------|-----------------|---------|
| 発症 | 症状が出るコロナを予防するか | 95% | 70% |
| 無症候性感染 | 無症状病原体保有を予防するか | 80-90% | (効果なし) |
| 入院・重症 | 入院・重症例を予防するか | 90% | 70-90% |
| 重症化 | 接種後の感染でも重症化を予防するか | 高齢者で半減 発熱の減少 | 高齢者で半減 |
| 他者への感染 | 未接種の人も間接的に守られるのか | 半減-90% | 半減-60% |
| 曝露後予防 | 濃厚接触後に接種して予防できるか | 期待できず研究なし | |

治験第3相での「発症」のVE ーデルタ前

| 製法 | 製薬会社（国） | 開発名称 | VE | 原著論文のDOI | |
|----------|------------------------|-------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| mRNA | ファイザー（米） | BNT162b2 | 95.0% | 10.1056/NEJMoa2034577 | |
| | モデルナ（米） | mRNA-1273 | 94.1% | 10.1056/NEJMoa2035389 | |
| DNA | ザイダス-カディラ（印） | ZyCoV-D | 66.6%† | (†製薬会社プレスリリースのみ) | |
| ウイルスベクター | アストラゼネカ（英） | ChAdOx1 | 70.4% | 10.1016/S0140-6736(20)32661-1 | |
| | ジョンソン ² （米） | Ad26.COV2.S | 66.9% | 10.1056/NEJMoa2101544 | |
| | ガマレヤ（露） | Sputnik V | 91.6%†† | 10.1016/s0140-6736(21)00234-8 | †† 2回目接種直前でのVE |
| | カンシノ（中） | Ad5-nCoV | 65.28%* | (*現在中国政府発表のみ) | |
| 不活化 | シノファーム（中） | BBIBP-CorV | 78.1%* | (*現在中国政府発表のみ) | |
| | シノファーム武漢（中） | WIV04/HB02 | 72.8% | 10.1001/jama.2021.8565 | |
| | シノバック（中） | CoronaVac | 83.5%‡ | 10.1016/S0140-6736(21)01429-X | ‡18-59歳健康成人限定 |
| | バハラット（印） | BBV152A,B,C | 78%† | (†製薬会社プレスリリースのみ) | |
| 組換蛋白 | ノババックス（米） | NVX-CoV2373 | 89.7% | 10.1056/NEJMoa2107659 | |

現実市中での様々なVE mRNA 2製剤 – デルタ前

| DOI | 発表 時期 | 国 | デザイン | ワクチン | 対象者 | 発症 | 入院 | 重症 | 無症 | 陽性 全て |
|-----------------------------------|----------|-----------|-----------------------|---------------|----------------------|------|------|------|------|----------|
| 10.1056/NEJMoa 2101765 | 2/24 | イスラ エル | Historical cohort | ファイザー | 一般市民 120万人 | 92 | 87 | 92 | 90 | — |
| 10.1093/cid/ciab 229 | 3/10 | 米国 | Historical cohort | ファイザー モデルナ | 無症状 受診者 39156人 | — | — | — | 80 | — |
| 10.15585/mmwr. mm7013e3 | 3/29 | 米国 | Prospective cohort | ファイザー モデルナ | 医療職 3950人 | — | — | — | — | 90 |
| 10.1016/S0140- 6736(21)00790-X | 4/23 | 英国 | Prospective cohort | ファイザー | 医療職 23,324人 | | | | | 86 |
| 10.1016/S0140- 6736(21)00947-8 | 5/5 | イスラ エル | Historical cohort | ファイザー | 一般市民 654万人 | 97.0 | 97.2 | 97.5 | 91.5 | 95.3 |

他にも類似の研究結果が
多数出ています

mRNAワクチンは発症・無症・入院・重症のすべてに対して約90%のVE

現実市中での種々のVE アストラゼネカ – デルタ前

| 2 回 接 種 | DOI | 発表 時期 | 国 | 研究デザイン | 接種回数 | 対象者 | 発症 | 入院 | 重症 | 無症 | 陽性 全て | |
|--|-------------------------------|----------|----|--------------------|------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|--------------|-----------|
| | 10.1016/S0140-6736(21)00432-3 | 3月 | 英国 | 治験第3相後の追跡 | 2回 | 治験参加者 17,178人 | 63.1 | — | — | 効果なし | 49.5 | |
| 1 回 接 種 (2 回 目 前) | DOI | 発表 時期 | 国 | 研究デザイン | 対象者 | | 7-13 日後 | 14-20 日後 | 21-27 日後 | 28-34 日後 | 35-41 日後 | 42日 以降 |
| | 10.1016/S0140-6736(21)00677-2 | 4月 | 英国 | Prospective cohort | 一般市民 540万人 | 入院 | 68 | 73 | 81 | 88 | 97 | 効果なし |
| | DOI | 発表 時期 | 国 | 研究デザイン | Samples | Outcome | 22-30 日後 | 31-60 日後 | 61-90 日後 | 22-90 日後 総計 | 91-120 日後 | |
| | 10.1016/S0140-6736(21)00432-3 | 3月 | 英国 | 治験第3相後の追跡 | 治験参加者 17,178人 | 発症 | 76.7 | 72.8 | 78.3 | 76.0 | 効果なし | |
| | | | | | | 無症状陽性 | 効果なし | 効果なし | 効果なし | 効果なし | 効果なし | |
| | | | | | | 陽性全て | 62.3 | 56.3 | 79.4 | 63.9 | NS | |

アストラゼネカワクチンの2回接種による市中でのVEは概ね50-60%程度
アストラゼネカワクチンの1回接種による市中でのVEは概ね60-70%だが、最長3ヶ月まで

現実市中での重症化のVE 3製剤 – デルタ前

| DOI | 発表時期 | 国 | デザイン | ワクチン | 対象者 | 診断14日以内の入院 | 診断21日以内の死亡 |
|-------------------|------|----|----------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 10.1136/bmj.n1088 | 5/13 | 英国 | Test negative case control | ファイザー 1回目14日後 | 陽性の 80歳以上 9,942-12,376人 | ハザード比 0.57 | ハザード比 0.49 |
| | | | | アストラゼネカ 1回目14日後 | 陽性の 80歳以上 9,580人 | ハザード比 0.63 | — |

接種済で感染した人の入院・死亡リスクは
未接種で感染した人の入院・死亡リスクよりも低かった

| DOI | 発表時期 | 国 | デザイン | ワクチン | 対象者 | 発熱 ≥38℃ | 発熱様 症状 | ウイルス 検出 |
|-----------------------|------|----|--------------------|---|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 10.1056/NEJMoa2107058 | 6/30 | 米国 | Prospective cohort | <ul style="list-style-type: none"> ファイザー モデルナ | 医療従事者等 3,975人 毎週鼻咽頭PCR での陽性者 | 58% 減少 | 6.4日 短縮 | 40.2% 減少 6.2日 短縮 |

現実市中での他者伝播のVE

3製剤－デルタ前（主にアルファ）

| DOI | 発表時期 | 国 | デザイン | 対象者 | ワクチン | 未接種同居家族の感染 |
|---|------|------|-------------------|-----------------------------------|------------------|---------------------------|
| 10.1101/2021.03.11.21253275 | 3/21 | 英国 | Historical cohort | 先行接種した医療従事者と同居する未接種家族 194,362人 | ファイザー アストラゼネカ | ハザード比 0.43-0.50 |
| 10.1056/NEJMc2107717 | 6/23 | 英国 | Historical cohort | 先行接種者と同居する未接種家族 970,128人 | ファイザー | オッズ比 0.52 |
| | | | | | アストラゼネカ | オッズ比 0.54 |
| 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640 | 8/5 | オランダ | Historical cohort | 先行接種者と同居する未接種家族 253,168人 | ファイザー | 70%減 |
| | | | | | モデルナ | 88%減 |
| | | | | | アストラゼネカ | 58%減 |

イスラエルの成人接種割合と未接種小児感染の変化ーデルタ前

イスラエルでの**ファイザー**ワクチン大規模接種後データ

- DOI: 10.1038/s41591-021-01407-5
- 2020年12月-2021年1月の接種進行度合いと、流行がピークだった同1-2月の未接種者感染を比較

成人（16-50歳）の**接種進行が速い**ほど、**未接種小児（<16歳）の感染は速く減少した**

- 住民感染割合が10%未満の（＝自然免疫が低い）177町村のデータを解析
- 接種開始早期の3週間(a)とその次の3週間(b)それぞれでの成人接種割合から「**地域ごとの接種進行度**」を算出
- 集団免疫が期待できる時期を考慮して28日ずつズラした時期（aの28日後とbの28日後）それぞれでの未接種小児の感染割合から「**地域ごとの未接種小児感染率の変化**」を算出
- 結果：「**接種進行度が速い**地域ほど、**未接種小児の感染率は速く低下した**」

地域内の**接種割合が高くなる**ほど**未接種者が感染しにくくなる**＝**集団免疫**

曝露後接種と曝露後受動免疫 ーデルタ前

コロナワクチンの**曝露後接種**による予防は期待できない

- 潜伏期間平均5日（濃厚接触判明からは実質2-3日；デルタはもっと短い） vs ワクチン効果発現14日
- 期待できないためか**曝露後接種**の研究自体見かけない

SARS-CoV-2モノクローナル抗体製剤の曝露後投与（曝露後受動免疫）はRCTあり

| DOI | デザイン | 製剤 | 対象 | 相対リスク減少 |
|------------------------|------|--|----------------------------|---------------------------|
| 10.1001/jama.2021.8828 | RCT | bamlanivimab 点滴静注 | 発端患者の発症or診断 後7日以内の濃厚接触者 | • 全ての陽性44% |
| 10.1056/NEJMoa2109682 | RCT | casirivimab + imdevimab (REGEN-COV) 皮下注 | 発端患者の診断96時間 以内の同居家族 | • 発症81.4% • 全ての陽性66.4% |

日本では「抗体カクテル療法」として軽症者
治療目的に承認済み（ロナプリーブ®）

VEまとめーデルタ前

mRNA 2製剤 + アストラゼネカ

| | 未接種に比べて... | mRNA 2製剤 | アストラゼネカ |
|--------|-------------------|-----------------|---------------|
| 発症 | 症状が出るコロナを予防するか | 95% | 70% |
| 無症候性感染 | 無症状病原体保有を予防するか | 80-90% | (効果なし) |
| 入院・重症 | 入院・重症例を予防するか | 90% | 70-90% |
| 重症化 | 接種後の感染でも重症化を予防するか | 高齢者で半減 発熱の減少 | 高齢者で半減 |
| 他者への感染 | 未接種の人も間接的に守られるのか | 半減-90% | 半減-60% |
| 曝露後予防 | 濃厚接触後に接種して予防できるか | 期待できず研究なし | |



クイズ4－mRNAワクチンの効果

mRNAワクチンで**デルタ株登場前**に確立されていた効果はどれでしょうか？

- Ans.**
- 1.家族内に接種済み者が1人いるだけで，残る未接種の家族の感染が減少する
 - 2.濃厚接触者に接触（曝露）から5日以内に接種すると発症を阻止できる
 - 3.50歳未満の若年者でのみ重症化（入院，死亡）が減少する



クイズ5ーデルタ株登場後のVE 平成バージョン

デルタ株登場によって日本使用中の3ワクチンのVEはどうなったでしょうか？

- 1.よもやよもやだ！（低下した）
- 2.猪突猛進猪突猛進！（高いVEのまま）
- 3.お前に何がわかるんだ！（controversial）



クイズ5ーデルタ株登場後のVE 昭和バージョン

デルタ株登場によって日本使用中の3ワクチンのVEはどうなったでしょうか？

1. ぜ，全滅じゃないけど...全滅じゃないけど（低下した）
2. 圧倒的じゃないか我が軍は（高いVEのまま）
3. 当たらなければどうということはない（controversial）




デルタ前までは圧倒的な「ゲームチェンジャー」だったmRNAワクチン

| | 未接種に比べて... | mRNA 2製剤 | アストラゼネカ |
|--------|-------------------|-----------------|---------------|
| 発症 | 症状が出るコロナを予防するか | 95% | 70% |
| 無症候性感染 | 無症状病原体保有を予防するか | 80-90% | (効果なし) |
| 入院・重症 | 入院・重症例を予防するか | 90% | 70-90% |
| 重症化 | 接種後の感染でも重症化を予防するか | 高齢者で半減 発熱の減少 | 高齢者で半減 |
| 他者への感染 | 未接種の人も間接的に守られるのか | 半減-90% | 半減-60% |
| 曝露後予防 | 濃厚接触後に接種して予防できるか | 期待できず研究なし | |

デルタの感染力が異次元レベルなのは間違いない

デルタの感染力は従来株に比べて**激増**

- DOI: 10.1093/jtm/taab124
- **最初の1人の患者から新たに感染しうる人数** = 「**基本再生産数 R_0** （アール・ノート）」
 - ⇔ **流行中のある瞬間に1人の患者から新たに感染した人数** = 「**実効再生産数 R_t** 」
- **デルタ変異ウイルス $R_0 = 5-8$** ；水ぼうそう並み
- ⇔ 従来株 $R_0 = 2.5$ 

感染力がより強い→接種済み者ブレイクスルー感染の**実数が増える**のは当然

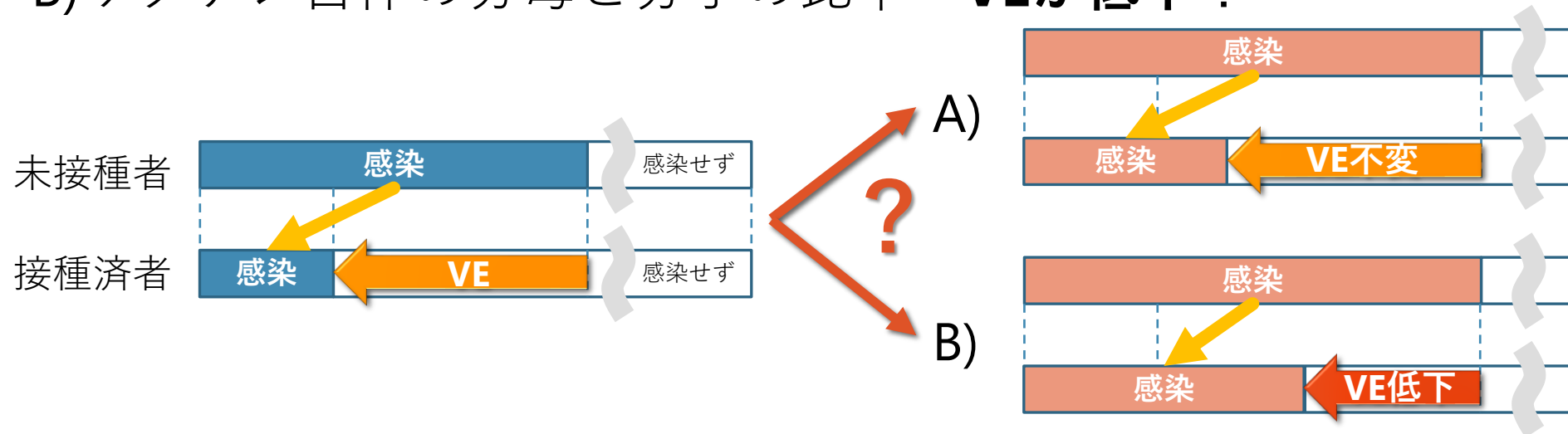
- 分母が大きくなれば分子も当然大きくなる

問い：ブレイクスルー感染が増えたのは、分母が増えただけ？**VE**も低下したから？

ブレイクスルー感染の増加の**真の原因**は？

A) デルタ R_0 上昇による**分母の増加**に連動した分子の増加？

B) ワクチン自体の分母と分子の比率 = **VE**が低下？



デルタ登場後の mRNA, アストラゼネカのVE変化

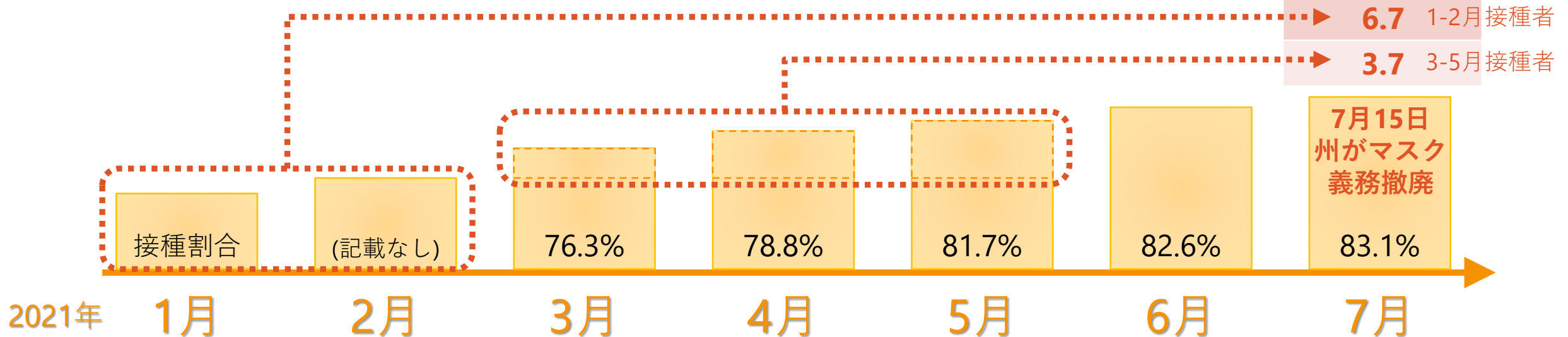
| DOI | 研究期間 | 検証株 | 研究デザイン | ファイザー | | アストラゼネカ | |
|-------------------------------|-----------|-------|----------------------------|---------------------|------------------|------------------------|---------|
| 10.1101/2021.05.22.21257658 | 2021年5月まで | デルタ | Test negative case control | 陽性全て | 87.9 | 陽性全て | 59.8 |
| 10.1016/S0140-6736(21)01358-1 | 2021年6月まで | デルタ | Test negative case control | 陽性全て | 79 | 陽性全て | 60 |
| 10.1056/NEJMoA2108891 | 2021年5月まで | デルタ | Test negative case control | 発症 | 88.0 | 発症 | 67.0 |
| DOI | 研究期間 | 検証株 | 研究デザイン | mRNA α優位時期→δ優位時期 | | アストラゼネカ α優位時期→δ優位時期 | |
| 10.1101/2021.08.18.21262237 | 2021年8月まで | 主にデルタ | Historical cohort ? | 陽性全て | 78↔80* | 陽性全て | 79↔67* |
| | | | | Ct<30 | 94→84 ↓ | Ct<30 | 86→70 ↓ |
| | | | | 発症 | 97→84 ↓ | 発症 | 97→71 ↓ |
| 10.1056/NEJMc2112981 | 2021年7月まで | 主にデルタ | Historical cohort | 陽性全て | 93.9-96.2→65.5 ↓ | — | |

*有意差なし

デルタ登場後の米国大学病院の 医療従事者の感染割合変化

DOI: 10.1056/NEJMc2112981

| | 2021/ 3月 | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 |
|--------------|----------|------|------|------|---------------|
| デルタ株検出 | — | — | 少 | 少 | > 95% |
| 予防効果 VE % | 93.9 | 96.2 | 95.9 | 94.3 | 65.5 ↓ |
| 未接種感染/1,000人 | 3.4 | 6.8 | 4.6 | 4.9 | 16.7 ↑ |
| 接種済感染/1,000人 | 0.21 | 0.26 | 0.19 | 0.30 | 5.7 ↑ |



しかし！デルタ登場後の見かけのVE低下は強いバイアスの可能性

DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8

接種済み者の感染機会が未接種者より増えている可能性

- 接種済み者向けの**政策変更** and/or 接種済み者**個人の行動変容**

電子カルテデータ等での記録欠損が増えている可能性

- 接種済みなのに記録されず、**誤って未接種群に割り付けられて解析**
- 未接種で感染し免疫を得たが記録されず、**誤って未接種未感染群に割り付けられて解析**

市民接種の早期には免疫低下者≡ワクチン効果減弱者がより多かった可能性

- より早期に接種した群のVE低下に **primary vaccine failure**（もともとワクチンが効きづらかった）がより多い可能性

Test negative case control デザイン（TND）での collider（共通効果）バイアスの可能性

- 健康意識が**高くない**→未接種＋感染し**やすい**＋検査に**消極的**
vs 健康意識が**高い**→接種済み＋感染しに**くい**＋検査に**積極的**
- →TNDコホートで検査陽性者中の接種済み者の割合が、母集団での真の割合より大きくなる＝VEが小さくなる可能性
- 接種率が鈍化した時期＝健康意識の高い人が接種し切って、未接種者の殆どが健康意識の高くない人になった時期では、health-seeking behavior によるcolliderバイアスが特に生じやすい

Colliderバイアスはこちらも参照
<https://catalogofbias.org/biases/collider-bias/>

※臨床疫学の専門的な内容です

日本の第5波での“効果”は絶大 ー8月半ば

8月半ばの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (8/10-8/12)

| 期間 | 年齢 | 総数 | 未接種 | 1回接種のみ | 2回接種 | 接種歴不明 |
|-----------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
| 8/10-8/12 | 全年齢 | 57,293 | 47,132 | 2,956 | 1,768 | 5,437 |
| | 65歳未満 | 54,714 | 45,641 | 2,792 | 1,099 | 5,182 |
| | 65歳以上 | 2,392 | 1,312 | 163 | 667 | 250 |

8月10日～12日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数 (10万人対)

| 期間 | 年齢 | 未接種 | 1回接種のみ | 2回接種 |
|-----------|-------|------|--------|------|
| 8/10-8/12 | 全年齢 | 67.6 | 22.7 | 4.0 |
| | 65歳未満 | 69.7 | 24.6 | 7.4 |
| | 65歳以上 | 31.1 | 9.8 | 2.3 |

厚生労働省 8月18日 第48回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free18
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000820150.pdf>

日本の第5波での“効果”は絶大 ー9月はじめ

9月はじめの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (9/1-9/3)

| 期間 | 年齢 | 総数 | 未接種 | 1回接種のみ | 2回接種 | 接種歴不明 |
|---------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
| 9/1-9/3 | 全年齢 | 42,125 | 33,360 | 2,841 | 2,568 | 3,356 |
| | 65歳未満 | 39,580 | 32,098 | 2,733 | 1,638 | 3,111 |
| | 65歳以上 | 2,465 | 1,194 | 104 | 928 | 239 |

9月1日～3日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数 (10万人対)

| 期間 | 年齢 | 未接種 | 1回接種のみ | 2回接種 |
|-----------|-------|------|--------|------|
| 9/1 - 9/3 | 全年齢 | 59.9 | 20.5 | 4.5 |
| | 65歳未満 | 61.6 | 20.8 | 6.2 |
| | 65歳以上 | 33.3 | 15.0 | 3.0 |

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830080.pdf>

日本の第5波での“効果”は絶大 — 推定モデル

高齢者のワクチン接種等が進まなかった場合の推定モデル

7月と8月で、推定10万人以上の高齢者の感染を抑制した可能性がある

感染者数の実数と推定モデル

| 0000 | 7月 | 実数 | 推定モデル | 推定との差 |
|-------|----|-----|-------|-------|
| 90歳以上 | | 408 | 2,783 | 2,375 |

高齢者のワクチン接種等による7月と8月の死亡抑制の推定

7月と8月で、推定8,000人以上の高齢者の死亡を抑制した可能性がある

【1月～5月の推定モデル感染者数から算出した死亡者推定数】

(参考) 直近(1ヶ月前)の致死率で算出

| 7月 | 推定 モデル | 1～5月 致死率 | 推定 死者数 | 死亡者 実数(※1) | 推定 との差 | 6月 致死率 | 推定 死者数 | 推定 との差 |
|----|-----------|-------------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|----|-----------|-------------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-6 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830082.pdf>

デルタ登場後も 重症化のVEは保たれている可能性

今のところブログ記事のみで peer-reviewed 研究はないが...

- ウェブサイト「Covid-19 Data Science」
- <https://www.covid-datascience.com/>
- <https://www.covid-datascience.com/post/israeli-data-how-can-efficacy-vs-severe-disease-be-strong-when-60-of-hospitalized-are-vaccinated>

イスラエル 2021年8月 = デルタ優位時点のファイザーによる重症化のVE

- 重症化VE < 50歳 **91.8%**
- 重症化VE \geq 50歳 **85.2%**

デルタ登場後は「接種済み者からの 他者伝播が目立つ」との報道はある

守屋が確認できているのは報道のみ

- 研究，政府公式発表等では未確認
- 研究等ご存知の方がおられたら教えてください

デルタ 現在のまとめ

感染VEの低下は慎重な解釈を

| | 未接種に比べて... | mRNA アルファまで | mRNA 対デルタ |
|--------|-------------------|-----------------|-----------------------------|
| 発症 | 症状が出るコロナを予防するか | 95% | 65-85% ↓? ※慎重な解釈を |
| 無症候性感染 | 無症状病原体保有を予防するか | 80-90% | |
| 入院・重症 | 入院・重症例を予防するか | 90% | 85-90% ⇒? ※日本の臨床 感覚でも |
| 重症化 | 接種後の感染でも重症化を予防するか | 高齢者で半減 発熱の減少 | |
| 他者への感染 | 未接種の人も間接的に守られるのか | 半減-90% | 不詳 |

現状の私見





クイズ5ーデルタ株登場後のVE 平成バージョン

デルタ株登場によって日本使用中の3ワクチンのVEはどうなったでしょうか？

- 1.よもやよもやだ！（低下した）
- 2.猪突猛進猪突猛進！（高いVEのまま）

Ans. 3.お前に何がわかるんだ！（controversial）



クイズ5ーデルタ株登場後のVE 昭和バージョン

デルタ株登場によって日本使用中の3ワクチンのVEはどうなったでしょうか？

1. ぜ，全滅じゃないけど...全滅じゃないけど（低下した）
2. 圧倒的じゃないか我が軍は（高いVEのまま）

Ans. 3. 当たらなければどうということはない（controversial）

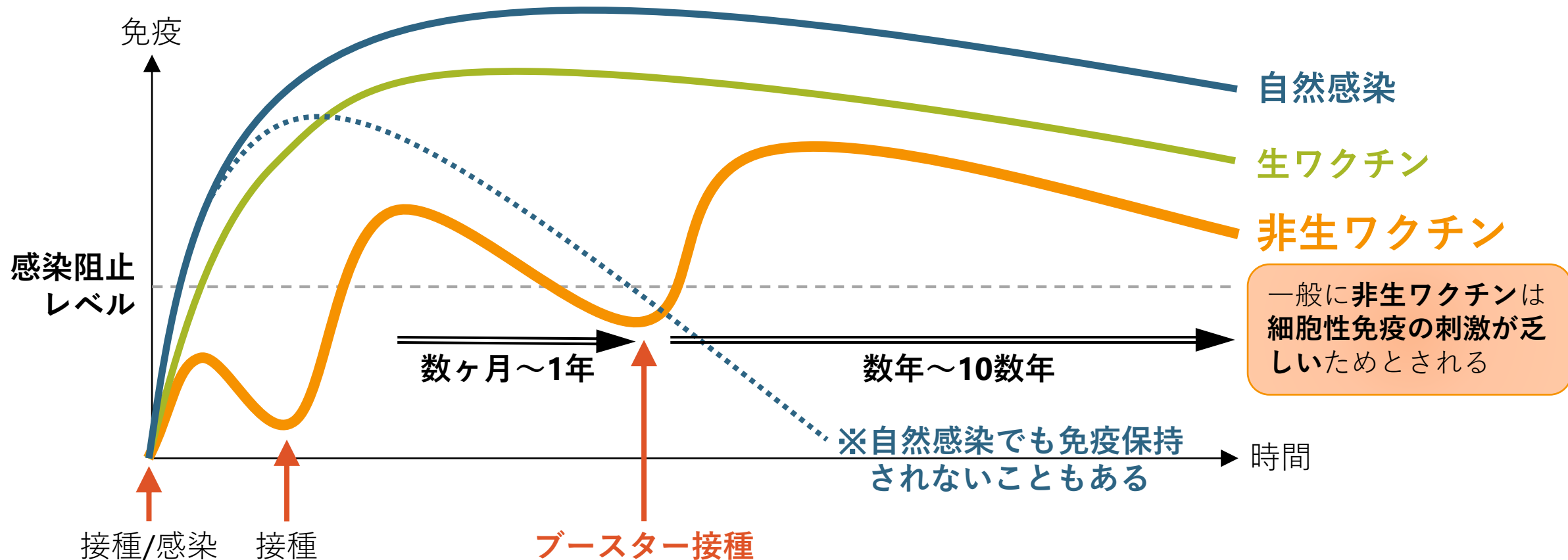


クイズ6ーブースター接種

既にブースター接種を開始した国があります。
日本のブースター接種はどうでしょう？

1. ブースター接種の治験が国内で進行中
2. ブースター接種の実施が事実上決定済み
3. WHOの呼びかけに応じて年明け以降に検討

一般論では、 非生ワクチンにブースター接種は必要



コロナワクチンブースターの導入に必要なこと

参考) DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8

観察研究での**VE低下**は**バイアス**に充分注意して解釈すること

ブースター接種の効果と安全性を検証した**エビデンス**に基づいて決定すること

ブースターで実現可能な手法を検討すること

- ・実施時点で**優勢な変異株の抗原**に合わせた**ワクチン製造**（季節性インフルエンザワクチンにならって）
- ・副反応・有害事象を減らすための**投与量削減**

未接種者への促進とブースターの**バランス**を考慮すること

- ・感染拡大防止と医療体制確保にはどちらの方が効果が高いか
- ・途上国に積極提供することで新たな変異出現を抑制できる可能性はどうか；ブースターによる選択圧での変異出現リスクも

ブースターの意義と必要性を**社会に丁寧**に説明すること

- ・拙速な導入は「**ワクチンの効果は悪い**」という不適切なメッセージを社会に与えるおそれがある

既に守屋は経験済み

WHOのブースターに関する見解

現状のエビデンスでは、**現時点の一般人口へのブースターには否定的**

- 9月11日付 Science Conversation <https://cutt.ly/GEpgemG> (※元URLが長すぎるため短縮URL化)
- ワクチン免疫の明らかな経時低下は観察されていない
- デルタを含め変異株に対してもVEは保たれている
- 免疫低下者には primary vaccine failure を補う意味で3回目接種を

WHO事務局長はブースター接種の年内停止を富裕国に呼びかけ

- 9月8日テドロス・アダムス・ゲブレイエス事務局長会議発言
- 「全世界各国が人口比40%接種を達成できるまで」

WHO以外にも複数の専門家から慎重意見

- DOI: 10.1038/s41591-021-01494-4
- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8

一方その頃イスラエルと米国では... ...間もなく英国も

米国は8月13日付けで合同委員会（CDC, FDA, NIH, NIAID, etc.）が声明

- <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0818-covid-19-booster-shots.html>
- 「免疫が低下することがわかってきたのでブースター接種が必要と結論した。2回目の8ヶ月後から開始」
- 参考資料： <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/09-COVID-Oliver-508.pdf>

| DOI | 研究期間 | 国 | 研究デザイン | 対象者 | ファイザーブースター後12日以上 vs 未ブースター | |
|---------------------------|---------------|-----------|----------------------|--|-------------------------------|-----------------|
| 10.1056/NEJMo a2114255 | 2021年 8月のみ | イスラ エル | Historical cohort | 2回接種後5ヶ月以上 経過した60歳以上高 齢者1,137,804人 | 感染 | rate ratio 11.3 |
| | | | | | 重症化 | rate ratio 19.5 |

ブースターすればVEが改善するのは当たり前
問うべきは「それが今必要なのか」

※Colliderバイアスが想定されるので
真のrate ratioはより小さい可能性

日本のブースターはどうなる？

厚労大臣から厚生科学審議会ワクチン分科会に**9月17日に諮問済み**

- 諮問→答申で事実上の政策決定
- https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554_00012.html
- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000833964.pdf> PDF 37枚目以降
- 「追加接種」（ブースター接種）が「**必要**」と諮問
- 2回目接種後**8ヶ月以降**；**対象者**と**使用ワクチン**は**今後検討**
- 具体的な開始時期は不詳

決定事項は粛々と実行に移す他ない

- 接種低迷国またはブースター選択圧から新たな変異が生まれないことを祈りながら



クイズ6ーブースター接種

既にブースター接種を開始した国があります。
日本のブースター接種はどうでしょう？

1. ブースター接種の治験が国内で進行中

Ans. 2. ブースター接種の実施が事実上決定済み

3. WHOの呼びかけに応じて年明け以降に検討



クイズ7ー交互（異種）接種

次のうちいわゆる交互（異種）接種について正しいものはどれでしょう？

- 1.日本でも交互（異種）接種を認めることが事実上決定している
- 2.交互（異種）接種の効果は真の感染予防で証明されている
- 3.交互（異種）接種の効果は世界中のすべてのワクチン同士で検証されている

交互（異種）接種

Heterologous (mixing) vaccination

初期（priming）の1回目と2回目で異なる製剤を使用すること

- 初期2回（priming）を同一ワクチンで完了した後のブースターで異なるワクチンを使用する場合の表現はまだ定着していない
- 英語文献では「**heterologous**」が一般的；英語報道では「mixing」が一般的
- 日本語では厚労省が「**交互接種**」の訳語を採用

代理エンドポイントによる小規模研究のみ10編以上

- 代理エンドポイント：中和反応，ACE2結合阻止反応，S蛋白特異的IgG，同IgA，etc...
- 被験者：数10～数100人
- いずれもmRNAのみ・アストラゼネカのものに比べて，アストラ→mRNAの各代理エンドポイントが非劣性または上昇
- Reactogenicityは若干増加

真のエンドポイント（実際の感染阻止）による研究は現時点で**未発表**

日本での交互（異種）接種は？

日本で導入する意義はあるか？

- 元々アストラゼネカによるVITTリスクを回避するために提唱された
 - 大半の研究が ①アストラ→②mRNAの順序
- 私見：mRNA中心で接種してきた日本にとってわざわざ交互接種する意義は？
 - 1回目mRNAでアナフィラキシー→2回目やむを得ずアストラゼネカ，程度か
 - 日本でブースターする際にmRNA供給が不足するなら組み換え蛋白でブーストするという接種は選択肢かもしれない

厚労大臣から厚生科学審議会ワクチン分科会に9月17日に諮問済み

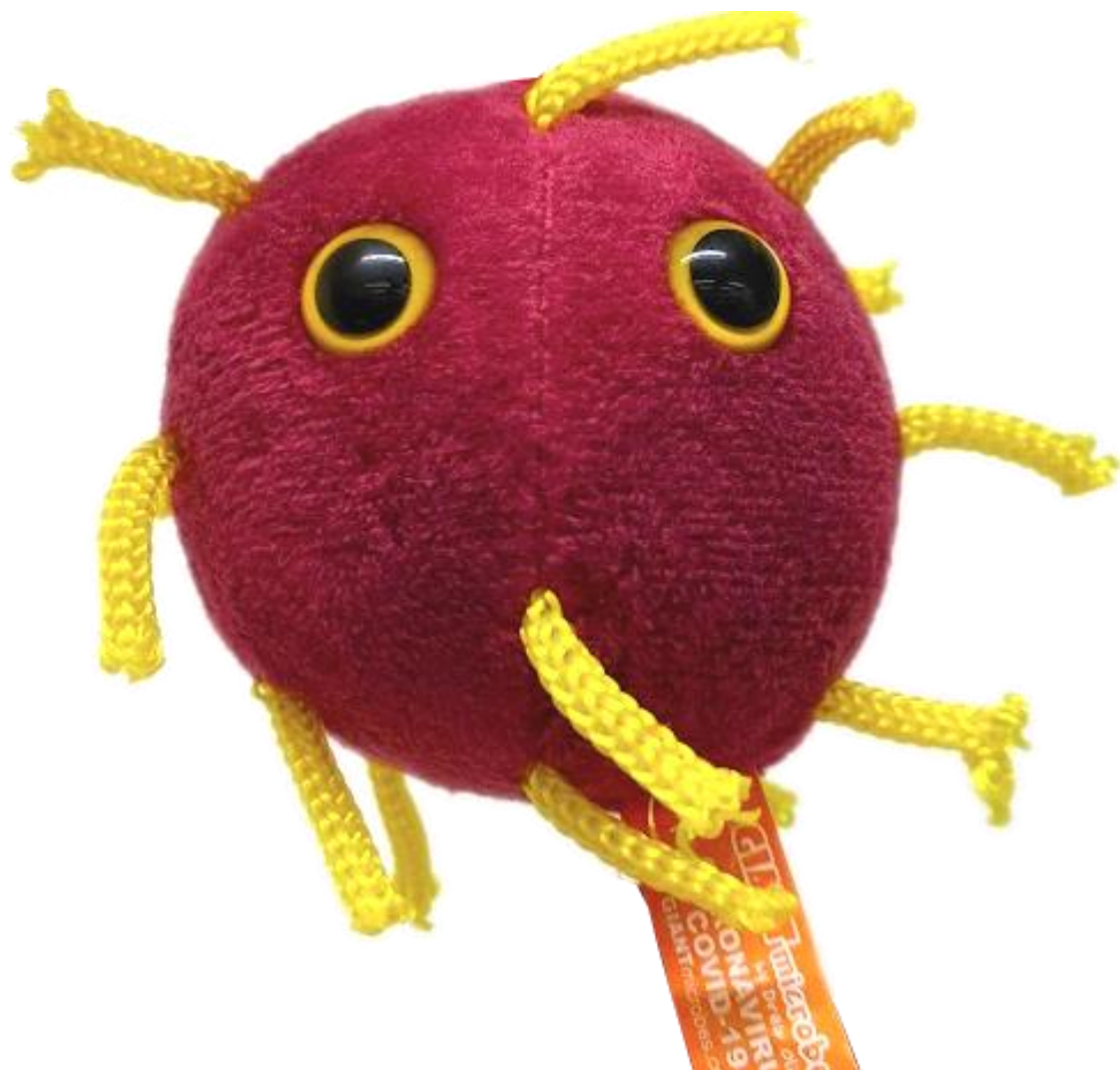
- 諮問→答申で事実上の政策決定
- https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554_00012.html
 - <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000833964.pdf> PDF 15枚目以降
- 一定条件下での交互接種を認めるよう諮問
 - 1回目重篤副反応時，転居等による1-2回目同一ワクチン選択が困難な場合（ファイザー→モデルナ等）



クイズ7ー交互（異種）接種

次のうちいわゆる交互（異種）接種について正しいものはどれでしょう？

- Ans.
- 1.日本でも交互（異種）接種を認めることが事実上決定している
 - 2.交互（異種）接種の効果は真の感染予防で証明されている
 - 3.交互（異種）接種の効果は世界中のすべてのワクチン同士で検証されている



5分休憩...



クイズ8ー副反応

次のうちコロナmRNAワクチンの副反応について正しいものはどれでしょう？

- 1.接種後数日以内の発熱，疼痛等は reactogenicity とは呼ばない
- 2.日本のアナフィラキシー頻度は諸外国より突出して少ない
- 3.いわゆるモデルナ・アームは女性の方が高頻度に生じる

反応性症状 (reactogenicity)* とは ワクチンに対する人体の自然な反応

「反応性症状 (reactogenicity)* とは、接種のすぐ後に生じる**ワクチンに対する炎症反応**による症状」

- DOI: 10.1038/s41541-019-0132-6
- *「反応性症状」という訳語は守屋による創作です；現時点で定まった日本語訳はありません
- もちろん「副反応」の一つです

接種部位の局所症状と、全身症状の両方を含む

- **局所症状**：疼痛，発赤，腫脹，硬結，所属リンパ節腫脹など
- **全身症状**：発熱，筋肉痛，関節痛，頭痛，発疹など
- **起きて当然の症状**で，ワクチン開発段階から予測されていたこと
- **起きなくても免疫はちゃんとつきます！ご安心を！**

日本におけるreactogenicityの頻度 ファイザー vs モデルナ

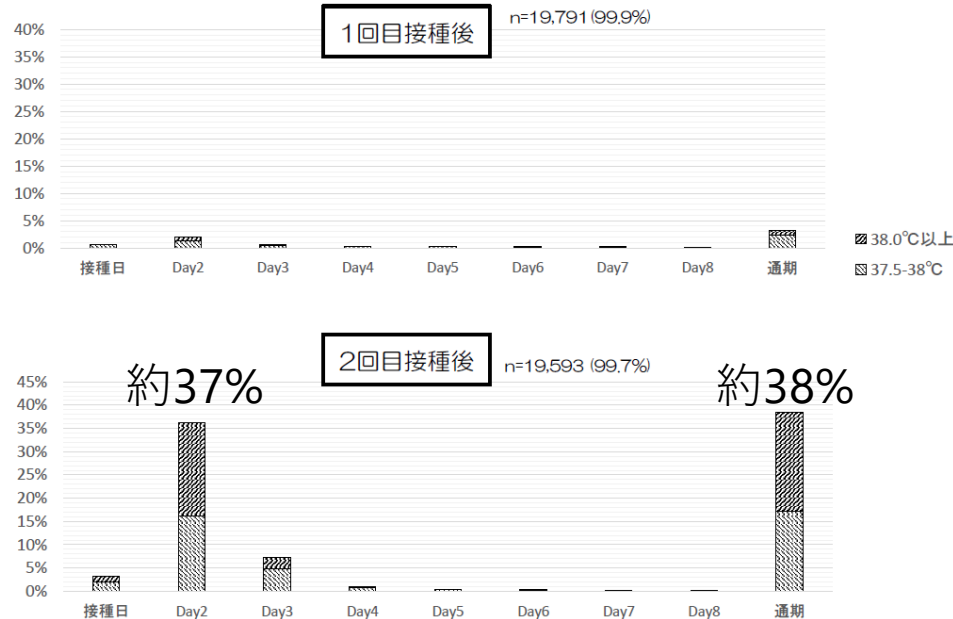
※
目盛りが異なることに注意

新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

コミナティ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date 2021/7/2 8:00

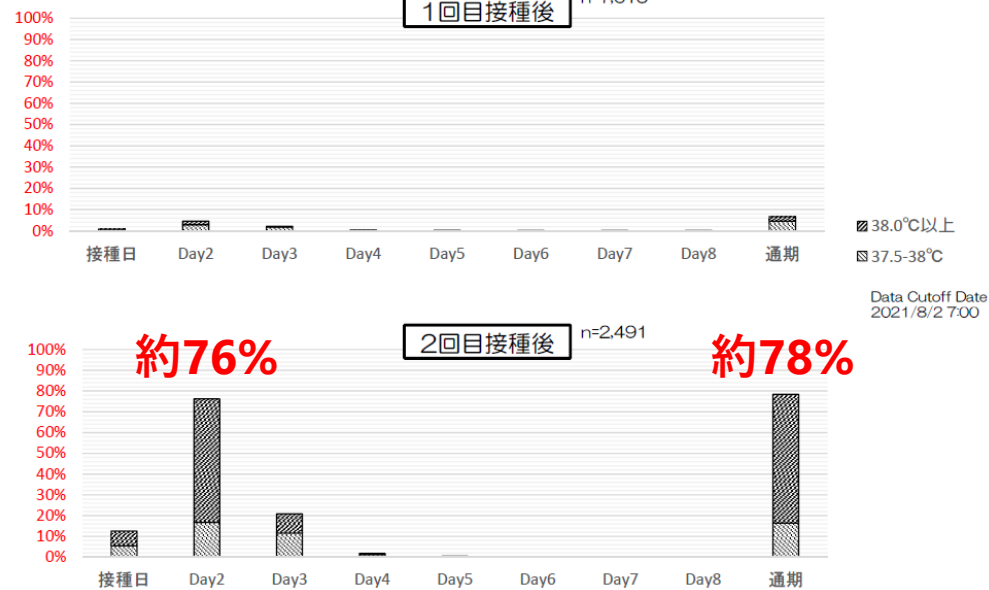


新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date
2021/7/30 8:00



<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802343.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000816287.pdf>

なぜモデルナの方がreactogenicityの頻度が高いのか？

発熱以外の諸症状もモデルナの方が高頻度

- もともと米国での治験第3相でも、モデルナの方がファイザーより高頻度

理由はわかっていない

- 参考) mRNAの1回あたり含有重量は異なる
 - ファイザー30 μ g \Leftrightarrow モデルナ100 μ g
 - mRNA含有重量の違いが体内でのスパイク蛋白抗原量の違いにつながるかは不明

モデルナによる遅延過敏性皮膚反応 「モデルナ・アーム」

日本では英米よりも高頻度??

殆どがモデルナで生ずる

- ファイザーワクチンでも稀にあり

1.1-2.0%；殆どが女性；若年でより高頻度

- 1回目>2回目；2連続発症も珍しくない

境界明瞭で比較的大きな紅斑

- 接種部位の周辺～離れた部位

典型的には接種7-8日後（2-14日）

- Reactogenicity消失後

発症から3-6日（1-21日）で自然治癒

皮膚病理所見：

遅延またはT細胞性遅延過敏反応

1回目で生じても2回目接種は全く問題ない

- アナフィラキシーとは関係ない



1回目接種後



2回目接種後



DOI:10.1056/NEJMc2102131
10.1016/j.jaad.2021.03.092
10.1001/jamadermatol.2021.1214
10.1093/cid/ciab518/6291929

アナフィラキシー

| DOI | ワクチン | 頻度 | 主要なアレルゲン |
|----------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| 10.1001/jama.2021.1967 | ファイザー | 100万接種あたり 4.7件 | ポリエチレングリコール (PEG) |
| | モデルナ | 100万接種あたり 2.5件 | |
| 論文文化なし | アストラゼネカ | 100万接種あたり数件? | ポリソルベート80 |
| 論文文化なし | 他のコロナV | 不明 | ー |
| 10.1016/j.jaci.2015.07.048 | 不活化インフルエンザワクチン | 100万接種あたり 1.3件 | 鶏卵由来の蛋白 (オボムコイドなど) |

- **若年女性**は他の世代・性別に比べてmRNAワクチンによるアナフィラキシーが生じやすい傾向
 - **化粧品にしばしば含まれているPEG**との関連が示唆されている；未確定
 - 元々若年女性是他薬剤でもアナフィラキシーが生じやすい傾向

日本でのアナフィラキシー頻度 ファイザー vs モデルナ

| | ブライトン分類1-3 | アナフィラキシー様全 報告 (ブライトン1-5) | 出典 |
|-------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| ファイザー | 4 (4.31) 件 /100万回接種 | 23.3件 /100万回接種 | 8月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830625.pdf |
| モデルナ | 2 (1.52) 件 /100万回接種 | 12.1件 /100万回接種 | 8月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830626.pdf |



クイズ8ー副反応

次のうちコロナmRNAワクチンの副反応について正しいものはどれでしょう？

- 1.接種後数日以内の発熱，疼痛等は reactogenicity とは呼ばない
- 2.日本のアナフィラキシー頻度は諸外国より突出して少ない

Ans. 3.いわゆるモデルナ・アームは女性の方が高頻度に生じる



クイズ9－有害事象

次のうちコロナmRNAワクチンの有害事象について正しいものはどれでしょう？

- 1.有害事象と副反応は殆ど同義語なので区別する必要はない
- 2.接種後死亡は有害事象として多数登録されているが，因果関係が立証された死亡事案はまだない
- 3.mRNAワクチン接種後の致死的な血栓症（VITT）が確立済み

重大な事案の報告時には要注意 接種後有害事象・副反応・紛れ込み

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたもの全て**

副反応

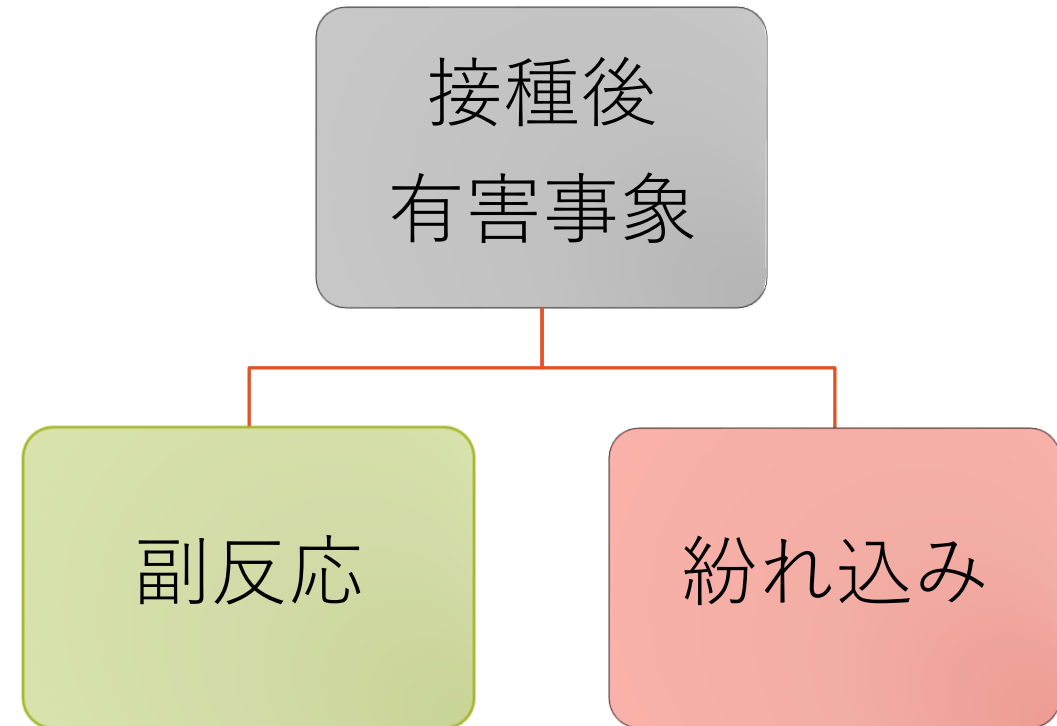
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できない**と判断されたもの

紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何かが報告/報道されたときは要注意

- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



日本における接種後死亡の報告 厚生労働省が頻繁に情報更新

ファイザー

○令和3年2月17日から令和3年8月22日までに報告された1,076事例を対象に、ワクチンと死亡との因果関係について、専門家の評価を実施（別紙1）。評価結果は以下のとおり。

| 因果関係評価結果（公表記号） | 件数 |
|---|--------|
| α （ワクチンと死亡との因果関係が否定できないもの） | 0件 |
| β （ワクチンと死亡との因果関係が認められないもの） | 7件 |
| γ （情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できないもの） | 1,069件 |

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830623.pdf>

モデルナ

○令和3年5月22日から令和3年8月22日までに報告された17事例を対象に、ワクチンと死亡との因果関係について、専門家の評価を実施（別紙1）。評価結果は、以下のとおり。

| 因果関係評価結果（公表記号） | 件数 |
|---|-----|
| α （ワクチンと死亡との因果関係が否定できないもの） | 0件 |
| β （ワクチンと死亡との因果関係が認められないもの） | 1件 |
| γ （情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できないもの） | 16件 |

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830624.pdf>

- ・ 亡くなられた方とご家族に心からのお悔やみを申し上げます
- ・ 詳細を知り得ない我々が因果関係を安易に推測・断定するべきではない

モデルナ異物混入ロット接種後死亡

モデルナ異物混入ロット接種後に3名が死亡

- 心よりお悔やみ申し上げます

厚生科学審議会9月10日報告

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830628.pdf>
- 38歳男性 2回目3日後 致死性不整脈；因果関係評価不能
- 30歳男性 2回目3日後 死因不明（剖検待ち）；因果関係評価不能
- 49歳男性 2回目翌日 死因検索中；因果関係評価不能

mRNAワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎等

| DOI | 発表時期 | 報告国 | 病態 | 年齢性別 | 発症時期 | 病原体検査* | 経過 |
|-------------------------------|------|----------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| 10.1016/j.vaccine.2021.05.087 | 5/28 | イスラエル | ファイザー後 心筋炎6例 (MRI診断) | 16-45歳 中央値22 全例男子 | 5例: 2回目 3日以内 1例: 1回目 16日後 | 全例病原体検 出なし | 全例軽症 対症療法で 軽快退院 |
| 10.1542/peds.2021-052478 | 6/1 | 米国 | ファイザー後 心筋炎6例 心筋心膜炎1例 (MRI診断) | 14-19歳 全例男子 | 全例: 2回目 4日以内 | 5例は病原体 検出なし 1例は病原体 検査記録なし | 全例軽症 対症療法で 軽快退院 |
| 10.1001/jamacardio.2021.2833 | 6/29 | 米国 軍人 | 両mRNA後 心筋炎23例 | 20-51歳 中央値25 全例男子 | 20例: 2回目 4日以内 3例: 1回目 | 13例で病原体 検出なし 10例検査せず | 全例軽症 対症療法で 軽快 |

*新型コロナ, アデノ, エンテロ, コクサッキー, パルボB-19, インフルエンザ, パラインフルエンザ, ヒトメタニューモ, RSV, Epstein-Barr, サイトメガロ, B型肝炎, マイコプラズマ, クラミジア, 百日咳, 等

mRNAワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎

| DOI | 発表 時期 | 報告 国 | 解析対象 | 詳細 | 発生頻度 2回目後100万接種中 | | |
|--------------------------------|----------|---------|----------------------------------|--|--|--------------|-----|
| 10.15585/ mmwr.m m7027e2 | 7/9 | 米国 | 30歳以下+ 心筋炎の症 例定義合致 323人 | <ul style="list-style-type: none"> 76%が2回目後 90.1%が男性 年齢中央値19歳 接種後中央値2日 (0-40日) <ul style="list-style-type: none"> 92%は接種後7日以内 全員が軽症，死亡例なし | | 男子 | 女子 |
| | | | | | 12-29歳 | 40.6 | 4.2 |
| | | | | | <ul style="list-style-type: none"> 12-17歳 18-24歳 | 62.8 50.5 | — |
| | | | | | ≥30歳 | 2.4 | 1.0 |

mRNAワクチン接種後の 全年齢での心筋炎・心外膜炎

| DOI | 発表 時期 | 報告 国 | 解析対象 | 詳細 | | | 発生頻度 | |
|-------------------------|----------|---------|---|-----------------------------|---|--------|--------------------------------------|---------|
| 10.1001/jama.2021.13443 | 8/4 | 米国 | 40病院での 接種者 2,000,287人 年齢中央値 57歳 | 心 筋 炎 | ・ 80%が2回目後 ・ 75%が男性 ・ 年齢中央値 36歳 ・ 接種後中央値 3.5日 | | 100万接種中 10件 ※年齢/性差/回数の検討なし | |
| | | | | 心 外 膜 炎 | ・ 59.5%が2回目後 ・ 73%が男性 ・ 年齢中央値 59歳 ・ 接種後中央値 20日 | | 100万接種中 18件 ※年齢/性差/回数の検討なし | |
| 10.1001/jama.2021.15072 | 9/3 | 米国 | 接種者 620万人 年齢中央値 49歳 | 接種後経過日数別の100万人年当たり心筋炎等超過症例数 | | | | |
| | | | | | 0-7日後 | 0-21日後 | 8-14日後 | 15-21日後 |
| | | | | 1回目後 | 超過なし | 超過なし | 超過なし | 超過なし |
| | | | | 2回目後 | 11.2件 | 10.1件 | 超過なし | 超過なし |

mRNAワクチン接種後の 日本での心筋炎等

9月10日厚生科学審議会資料

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830630.pdf>
- ファイザー後 100万人接種中**1.1件**
- モデルナ後 100万人接種中**2.6件**
 - ※いずれも年齢/性差/回数検討なし

新型コロナ**感染**による心筋炎の方が圧倒的に多い

| DOI | 発表時期 | 心筋炎の頻度 |
|------------------------------|------|---|
| 10.1001/jamacardio.2021.2065 | 5/27 | コロナに 感染 した米国の 大学運動部員 1,597人（男子60.4%）中、MRI確定心筋炎 37例=2.3% ；うち 有症9例・無症28例 ； 27例（73.0%）が男子 ※年齢分布の記載なし |
| 10.1056/NJMoA2110475 | 8/25 | 接種群884,828人（接種42日後まで）と同数の1:1マッチコントロール群による historical cohort；年齢中央値 38歳 • 接種 後 vs 未接種未感染 リスク比 3.24 ；接種10万人当たり 2.7 件 • 感染 後 vs 未接種未感染 リスク比 18.28 ； 感染 10万人当たり 11.0 件 |

日本における新型コロナ感染後心筋炎関連事象

- 感染者10万人（全年齢）あたり 男性104.8人・女性60.7人

若年者および家族等への説明例

10代-20代の若者がファイザーかモデルナを接種すると、ものすごく稀ですが、心臓の筋肉に炎症が出る場合があります

若い男子100万人に接種するとそのうち40人，若い女子100万人に接種するとそのうち4人という，大変珍しいことです

打ってから3-4日以内に起きやすく，特に2回目の後が要注意です

心臓の負担を避けるために，打ってから1週間は激しい運動を避けてください；運動以外の日常生活には制限は不要です

胸が痛い，動悸が続く，息切れするなどの症状が出たら，必ず病院で診てもらってください

万が一なってしまっても，これまで報告された方々はすべて自然に治っています

若者が新型コロナに感染すると2%以上，つまり100万人中20,000人以上が同じ心筋炎になるので，打つ方がずっと有利です

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国**政府機関**の見解

厚生労働省2021年9月10日付厚生科学審議会

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830630.pdf>
- 「年齢、性別別の報告頻度に係る解析結果を踏まえても、現時点においては、**接種によるベネフィットがリスクを上回る**と考えてよいか。**若年男性も含め、全体として**、ワクチンの接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められないと考えてよいか。」
- ※予防接種法に基づく接種は「努力義務」のため、厚労省は「推奨」という表現は使わない

米国**CDC** 2021年8月13日付アナウンス

- DOI: 10.15585/mmwr.mm7032e4
- 引き続き**12歳以上のすべての人**に接種を推奨する

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国政府機関の見解

シンガポール保健省2021年7月5日付リリース

- <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/expert-committee-on-covid-19-vaccination-updates-of-assessment-on-myocarditis-and-pericarditis-following-vaccination-with-mrna-covid-19-vaccines>
- 若年者を含む**すべての対象者に接種を推奨**する
- 特に思春期および若年男性は、**接種後1(-2)週間はあらゆる運動を控える**よう推奨

英国予防接種合同委員会JCVI 2021年9月3日付リリース

- <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15>
- 12-15歳が感染してもほぼ重症化しないため、心筋炎リスクを考慮すると**接種の利益は害をわずかに上回るのみ**
- 利益と害の差は、**現時点で12-15歳全員一律に接種を推奨するには小さすぎる**
- ただし**JCVIは広く社会全体や教育への影響を考慮する立場にない**

12-15歳（日本の中学生）に どのように接種を推奨する？

日本の厚労省の見解は説明する

- 厚労省は特に12-15歳に限定した見解は出しておらず、対象者全員で利益が害を上回るという立場

必要に応じて米国や英国、シンガポールの見解を紹介する

- 英国JCVIは自らの立場役割を限定した上で「一律推奨を出すには弱い」という見解

個々人に応じた丁寧な説明を

- 守屋個人の見解としては12-15歳にも推奨
- 感染した本人の害は殆どないが、学校経由感染から**家庭に持ち込むリスクを減らす利益**はあるはず
- 100万分の40（男子）/4（女子）の**心筋炎リスクと1週間運動回避の説明は丁寧に**

ワクチン誘発性血栓性血小板減少症

Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

| DOI | ワクチン | 臨床所見 | 発症 (死亡) | 年齢性別 | 発症時期 |
|----------------------------|------------------------|--|---------------|------------------------|-------------------|
| 10.1056/NEJ Moa2104840 | アストラ ゼネカ | 殆どが ・ 脳静脈洞血栓症 + 血小板減少症 ・ 血小板 1万-12万 ・ 血小板第4因子ヘパ リン複合体抗体陽性 | 11人 (5人) | 22-49 歳 11人中9人女性 | 1回目後 5-16日 |
| 10.1056/NEJ Moa2104882 | | | 5 人 (2人) | 32-54 歳 5人中4人女性 | 1回目後 7-10日 |
| 10.1056/NEJ Moa2105385 | | | 23人 (7人) | 21-77 歳 23人中14人女性 | 1回目後 6-24日 |
| 10.1056/NEJ Moa2109908 | | | 220人 (22%) | 18-79歳(中央値48歳) 性差なし | 1回目後 5-48日(14) |
| 10.1001/jam a.2021.7517 | ジョンソ ン ² | | 12人 (3人) | 18歳以上60歳未満 12人全員女性 | 単回接種後 6-15日 |

※経口避妊薬との関連を示唆する疫学データは無い

- 詳細な原因や病態生理は未解明；ウイルスベクターV内の蛋白質？ベクターウイルス自体？

脳静脈洞血栓症等の一般人口，47 クチン接種後， コロナ感染での頻度

| DOI | 対象 | 一般人口1年あたりの血栓症の頻度（95%信頼区間） | | |
|--------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| 10.1056/NEJ Me2106315 | コロナ前の一般人口 | 脳静脈洞血栓症 | 2.2 ~ 15.7 | /100万人 |
| DOI | ワクチン | 接種後28日以内の血栓症の頻度（95%信頼区間） | | |
| 10.1111/JTH .15493 | ファイザー | 脳静脈洞血栓症 | 1.92 (1.71- 2.12) | /100万接種 |
| | モデルナ | | 5.63 (4.74- 6.64) | /100万接種 |
| | アストラゼネカ | | 21.60 (20.16- 23.11) | /100万接種 |
| | ジョンソン&ジョンソン | | 11.48 (9.57- 13.67) | /100万接種 |
| DOI | 対象 | 感染判明2週以内の血栓症の頻度（95%信頼区間） | | |
| 10.1016/j.ec linm.2021.1 01061 | 新型コロナ感染者 | 脳静脈洞血栓症 | 42.8 (28.5- 64.2) | /100万感染 |
| | | 門脈血栓症 | 392.3 (342.8- 448.9) | /100万感染 |

これまでのところ
mRNAワクチンとの関
連は疑われていない

日本でのアストラゼネカ接種：再掲

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- 保存**2～8℃**；凍結**厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

用法用量

- 18歳以上（添付文書）
- **40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等（事務連絡）
- 1回0.5mL 筋肉注射 **4～12週間隔**で**計2回**；最大効果を得るためには**8週以上の間隔**が望ましい

mRNAワクチン接種後の带状疱疹？

コロナワクチン接種後の带状疱疹を診察する医師が徐々に増えている

- 海外でも症例報告は徐々に増えている

仮に因果関係があるとしても、**接種利益は上回るはず**

| DOI | 発表 時期 | 带状疱疹 |
|-------------------------------|----------|---|
| 10.1056/N EJMoa211 0475 | 8/25 | 接種群884,828人（接種42日後まで）と同数の1:1マッチコントロール群による historical cohort；年齢中央値 38歳 <ul style="list-style-type: none">• 接種後 vs 未接種未感染 リスク比 1.43；接種10万人当たり15.85件• 感染後 vs 未接種未感染 リスク比 有意差なし |

因果関係がありそう
（まだ論文1編のみ）

副反応/有害事象まとめ

| | アナフィラキシー | モデルナ・アーム | VITT | 心筋炎等 |
|---|--|---|---|---|
| mRNA -ファイザー | <ul style="list-style-type: none"> • 4.7/100万接種 • 女性 > 90% | <ul style="list-style-type: none"> • モデルナの10分の1以下 | — | <ul style="list-style-type: none"> • 12-29歳男性で40/100万接種 • 男性≫女性 • 大半が2回目後3日以内 • 軽症 • 接種後1週間の運動制限を |
| mRNA -モデルナ | <ul style="list-style-type: none"> • 2.5/100万接種 • 女性 > 90% | <ul style="list-style-type: none"> • 1-2% • 女性≫男性 • 1回目 > 2回目 | <div>mRNA接種でOC服用者を中止や禁忌としないよう</div> | |
| ウイルスベクター -アストラゼネカ -ジョンソン ² | <ul style="list-style-type: none"> • 数?/100万接種 • 男女比不詳 | — | <ul style="list-style-type: none"> • 11-22/100万接種 • 20-50代 • 女性 > 男性? • 致死率20-30% | — |



クイズ9ー有害事象

次のうちコロナmRNAワクチンの有害事象について正しいものはどれでしょう？

1.有害事象と副反応は殆ど同義語なので区別する必要はない

Ans. 2.接種後死亡は有害事象として多数登録されているが，因果関係が立証された死亡事案はまだない

3.mRNAワクチン接種後に致死的な血栓症（VITT）が生ずる



クイズ10－妊婦と既感染者

次のうち妊婦および既感染者への接種について正しいものはどれでしょう？

1. 接種後の流産等の検証はまだされていないが，理論的利益に基づいて妊婦にも接種を勧めるべき
2. 既感染による免疫はワクチンによる免疫よりも防御効果が劣るため，既感染者にも積極的に接種すべき
3. 既感染者が抗体カクテル療法（ロナプリーブ）を受けた場合はその4週間以内にワクチンを接種すべき

妊婦（+授乳婦）

| 人口集団 | DOI | 概要 |
|-----------|----------------------------|---|
| 妊婦 授乳婦 | 10.1056/NEJM oa2104983 | 妊婦への mRNA ワクチン接種後の 妊娠合併症 および 胎児異常 の頻度は、 コロナ流行前 の頻度に比べて変わらなかった |
| | 10.1001/jama. 2021.5782 | 授乳婦への ファイザー ワクチン接種後の 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 し、授乳婦・授乳児共に 重篤な有害事象 はなかった |
| | 10.1001/jama. 2021.7563 | 妊婦および授乳婦への mRNA ワクチン接種後の 臍帯血 および 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 した |
| | 10.1056/NEJM c2113891 | 妊娠前～妊娠20週 の間に1回以上 mRNA ワクチンを接種した妊婦の 妊娠6-20週 の間の 自然流産リスク は コロナ前の疫学と同等 だった |

日本産科婦人科学会 8月14日付声明（第2報）

- http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf
- 妊婦さんは**時期を問わず**ワクチンを接種することをお勧めします。
- **妊婦の夫またはパートナー**の方は、ワクチンを接種することをお願いします。

妊婦への説明例

妊婦さんはコロナに感染すると重症化しやすいことがわかっています

妊娠中に接種してもお腹の赤ちゃんや妊娠経過がワクチンのせいで悪くなることはありません

ただし、妊娠では数%の確率で、流産・早産・妊娠合併症・赤ちゃんの生まれつきの病気などが自然に起きます

ワクチン接種後に残念なことが自然に起きた場合に、『ワクチンのせいだ』と心の中で決めつけないようにしてください

あなただけではなく、パパになる男性や、ご実家、産婦人科の先生にも同じように理解してもらうのが望ましいですね

皆さんによく相談され、皆さんが十分に納得してから接種するよう努めてください

もちろん、あなた以外の皆さん全員にも接種を受けてもらいましょう

既感染者

| 人口集団 | DOI | 概要 |
|------|-------------------------------|--|
| 既感染者 | 10.1016/S0140-6736(21)00675-9 | コロナ既感染者の 再感染リスク は未感染者の初感染リスクよりも 84%低下 （※⇔未感染者のmRNAワクチンによるリスク減少は約95%） → コロナ既感染者はmRNAワクチン接種済者よりも感染リスクが高い |
| | 10.15585/mmwr.mm7032e1 | 未接種のコロナ既感染者の再感染リスクは、2回接種済みの既感染者の再感染リスクに比べて、オッズ比2.34 |
| | 10.1016/j.eclinm.2021.100914 | コロナ既感染者に ファイザーワクチン を接種した場合の反応性症状は未感染に比べて、 1回目は有意に多く、2回目は有意に少なかった |
| | 10.1056/NEJMc2101667 | コロナ既感染者は ファイザーワクチン を 1回接種 ただけで、 未感染者が2回接種した場合と同程度の抗体上昇があった |

- 既感染者も積極的に**2回接種**を
- 隔離期間が過ぎて急性期症状が消失したらいつでも接種可だが、「**解熱数日後に器質化肺炎として症状再燃**」に**要注意**；「感染判明から1ヶ月空ける」もひとつの目安
- 抗体カクテル療法（ロナプリーブ）その他**グロブリン**投与からは**3ヶ月空ける**



クイズ10－妊婦と既感染者

次のうち妊婦および既感染者への接種について正しいものはどれでしょう？

1. 接種後の流産等の検証はまだされていないが、理論的利益に基づいて妊婦にも接種を勧めるべき

Ans. 2. 既感染による免疫はワクチンによる免疫よりも防御効果が劣るため、既感染者にも積極的に接種すべき

3. 既感染者が抗体カクテル療法（ロナプリーブ）を受けた場合はその4週間以内にワクチンを接種すべき

ワクチンによる制御 と制限緩和？



コロナワクチンの文脈は デルタ登場によって大きく変わった

ワクチンだけでは終息が困難に

- ワクチンだけの終息には全世界市民の90%超がmRNAを接種する必要？→非現実的

それでも接種人口が増えれば感染者数は減り、医療負荷も減る

- ワクチンが重症化・死亡は引き続き抑制しているらしいことは希望
- しかし「接種した人だけが守られる」状況に

感染持続リスクを背負いつつの制限緩和への転換？

- 当初から「感染抑止と経済活動との両立」は日本の政策の根幹ではあるが...
- 市民の限界を考慮すると、**リスクを背負っての制限緩和**に動かざるを得ない？

文脈を大きく変える変異株が今後も登場しうることをデルタで証明

制限緩和は出口戦略/社会経済的に避けて通れない

1年半繰り返してきた制限は**特定業種に集中ダメージ**

- 限界を超えた方々も

リスクを背負っての制限緩和にいつか踏み出す日が

- 制限緩和は“コロナフリー”を意味しない
- 医療が逼迫しない程度に**感染者/重症者/死亡者が続くリスクを呑み込んでの制限緩和**
- そのリスクが現実化するのかもしれない

コロナ分科会もついに制限緩和に言及

- 令和3年9月9日開催の分科会資料には概要のみ
- <https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/taisyo/dai16/gijishidai.pdf>
- PDF 173枚目「参考資料10」参照

おまけ： 今冬のインフルエンザは？

昨冬が劇的に減少＝自然免疫の喪失＝今冬は危険

- 昨冬よりはきっと状況は悪いと予想

今秋も積極的にインフルエンザワクチン接種を

- 私見：コロナワクチンとの接種間隔規制の撤廃が必要
 - コロナワクチンとの接種間隔は「念のため」以上の根拠はない
- しかし**9月17日ワクチン分科会諮問**では...
 - <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000833964.pdf> PDF 28枚目
 - 「安全性に関する十分な知見が得られていないことから、現時点では原則として**13日以上空けることとする**」

まとめ



まとめ

mRNAワクチンの高い予防効果がデルタ拡大後に低下したか否かは慎重な解釈が必要

感染者総数や重症化は高率に抑制

アストラゼネカワクチンの知識も

ブースター（3回目）接種の是非は慎重な検討が必要だが、日本でも早晚始まる

Reactogenicity, アナフィラキシー, mRNA-心筋炎, アストラゼネカ-VITTの知識も

若年者, 妊婦, 既感染者にも積極的に接種を

各個人は引き続き最大限の感染対策を継続しつつ, 制限緩和の行く末を慎重に見守る

- インフルエンザワクチンもよろしくお願いします！